

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication :

2 804 024

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national :

00 00748

⑤① Int Cl⁷ : A 61 K 9/06, A 61 K 31/192, 31/4375, A 61 P 29/00

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 21.01.00.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 27.07.01 Bulletin 01/30.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : *MENARINI FRANCE Société ano-
nyme — FR.*

⑦② Inventeur(s) : BERTRAND JEAN CHRISTOPHE et
DUBOIS MARTINE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : GEFIB.

⑤④ NOUVELLES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES A ACTION ANTI- INFLAMMATOIRE ET LEUR PROCEDE
DE PREPARATION.

⑤⑦ La présente invention se rapporte au domaine de la
chimie thérapeutique et plus particulièrement à celui des
médicaments.

L'invention concerne spécifiquement des compositions
pharmaceutiques topiques renfermant à titre de principe ac-
tif un agent anti-inflammatoire du type non stéroïdien et un
agent photoprotecteur en association ou en mélange avec
un excipient ou un véhicule approprié pour l'usage externe.

Utilisation pour le traitement local des inflammations et/
ou des douleurs articulaires.

FR 2 804 024 - A1



**NOUVELLES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES A ACTION
ANTI-INFLAMMATOIRE ET LEUR PROCEDE DE PREPARATION**

La présente invention concerne le domaine de la chimie thérapeutique et plus
5 particulièrement celui des médicaments.

Elle a plus précisément pour objet de nouvelles compositions pharmaceutiques à action
anti-inflammatoire sans effet secondaire gênant.

10 Elle a spécifiquement pour objet des compositions pharmaceutiques topiques
renfermant à titre de principe actif un agent anti-inflammatoire du type non stéroïdien
(AINS) et un agent photo protecteur en association ou en mélange avec un excipient ou
un véhicule approprié pour l'usage externe.

15 Le problème que l'invention vise à résoudre est celui des effets secondaires liés à
l'utilisation topique de médicaments anti-inflammatoire dont certains sont sensibles à la
lumière, notamment à l'exposition à la lumière solaire et surtout à l'irradiation par les
rayons UV.

20 L'exposition à la lumière solaire a pour effet d'entraîner la dégradation chimique des
molécules et d'amener la formation de produits de décomposition dont on sait que
certains sont impliqués dans des phénomènes de sensibilisation.

En outre, la décomposition de certains médicaments anti-inflammatoires par la lumière
25 a pour effet de faire baisser le titre en principe actif dans des proportions importantes.
C'est ainsi que l'irradiation de solutions d'AINS sous une lampe à UV émettant à une
longueur d'onde de 254nm, de 312nm ou de 365nm conduit à des dégradations rapides
et importantes. Les solutions perdent leur limpidité et présentent des colorations.

30 En outre, la dégradation par photolyse conduit à la formation de sous-produits qui
possèdent un potentiel allergisant.

Ces problèmes ont déjà été évoqués pour l'acide 6,11-dihydro 11-oxo benzo [b,e]
oxepinyl acétique (Tagawa H et Kubo S, Chem. Pharm. Bull. 32 (1984) 3047) et surtout
35 pour l'acide tiaprofénique (Bosca F. et al. J. Pharm sci. 81 (1992) p 181-182).

Ces problèmes existent en particulier pour des préparations topiques à base de Kétoprofène. On a constaté en particulier que la molécule de Kétoprofène est instable lorsqu'elle est exposée à la lumière du jour. Dans ces conditions on détecte la formation d'au moins quatre produits de dégradation principaux : la 3-acetyl benzophénone et trois autres produits. La 3-acetyl benzophénone n'est pas dépourvue de toxicité et manifeste des propriétés irritantes.

Il était donc souhaitable de réaliser des formes pharmaceutiques destinées à l'usage topique, qui ne développent pas de phénomènes de sensibilisation ou de phototoxicité lorsqu'elles sont appliquées sur la peau ou les muqueuses de sujets susceptibles de s'exposer largement à la lumière solaire.

Une première approche a été réalisée avec des préparations topiques contenant des agents anti-inflammatoires et une qualité particulière de dioxyde de titane. Cette solution a été appliquée au cas du suprofen (brevet japonais JP97.169658 au nom de Pola Chemical Industries). Il en résulte des préparations blanchâtres, peu plaisantes.

Un objet que l'invention vise à résoudre est celui de réaliser des formes topiques et notamment des crèmes ou des gels translucides contenant un agent anti-inflammatoire du type non stéroïdien, qui soient stables à la lumière ou à l'irradiation grâce à la présence d'un filtre anti-UV, qui soient dépourvues de potentiel irritatif, sensibilisant et/ou allergisant. Il est souhaitable aussi que les compositions selon l'invention possèdent sensiblement la même biodisponibilité que les compositions topiques ne contenant pas de filtres anti-UV.

En effet, il pourrait se faire qu'un filtre anti-UV tout en protégeant le principe actif contre la photolyse, modifie sensiblement la biodisponibilité et surtout la pénétration dermique de l'agent anti-inflammatoire et par-là affecte notablement son niveau d'activité.

Tous ces problèmes sont importants et il était nécessaire d'y apporter une solution.

L'invention consiste donc en des compositions pharmaceutiques, destinées à l'application sur la peau et les muqueuses, renfermant à titre de principe actif au moins un agent anti-inflammatoire du type non stéroïdien, associé à un composé filtrant les rayons UltraViolet et notamment les rayons UV-B, dans un excipient ou un véhicule

inerte, non toxique, pharmaceutiquement acceptable, ledit composé filtrant les rayons UV et ledit excipient ou véhicule étant choisi de manière à ne pas affecter d'une manière négative les caractéristiques pharmacocinétiques du principe actif dans la préparation.

5

Parmi les principes actifs anti-inflammatoires contenus dans les compositions de l'invention on pourra citer les dérivés de l'acide phénylacétique ou de l'acide phénylpropionique comme le Diclofenac, l'acide tiaprofénique, le flurbiprofène, le fénoprofène, le Kétorolac, le loxoprofène, le suviprofène, l'alminoprofène ou bien les

10

dérivés d'oxicam comme le piroxicam, le tenoxicam, le meloxicam, le bromoxicam.

L'agent anti-inflammatoire préféré est le Kétoprofène ou un de ses sels avec une base minérale ou organique.

15

Comme filtres anti-UV on peut utiliser un composé aromatique soluble dans l'huile ou soluble dans l'eau. Parmi les composés solubles dans l'huile on citera plus particulièrement les esters d'acide cinnamique comme par exemple le p-méthoxycinnamate d'octyle commercialisé sous la dénomination Eusolex 2292, les dérivés du benzylidène-Camphre comme par exemple le 4-méthyl benzylidène-

20

Camphre commercialisé sous la dénomination Eusolex 3600, les dérivés du dibenzoyl méthane comme le methoxydibenzoylméthyle de butyle commercialisé sous le dénomination Eusolex 9020.

25

Parmi les composés solubles dans l'eau on pourra citer les dérivés du phényl benzimidazole comme par exemple l'acide 4-phényl benzimidazole sulfonique commercialisé sous le dénomination Eusolex ® 232 (Merck AG), les dérivés de benzophénone comme la benzophénone-4 (dénomination CTFA) commercialisée sous la dénomination UVINUL MS 40 ou la benzophénone-9 (dénomination CTFA) commercialisée sous la dénomination UVINUL DS 49 ou les dérivés de l'acide p-

30

aminobenzoïque comme le dérivé éthoxylé dénommé PEG 25 – PABA, commercialisé sous la dénomination UVINUL P25 (BASF) ou encore les produits dénommés sulisobenzone (UVINUL MS 40 de la BASF) ou Uvasorb S 5-3V de la société Sigma.

Les filtres anti-UV sont ajoutés aux compositions en quantités allant de 0,5 à 10 % et de préférence de 1 à 5 %.

Les filtres anti-UV sont de préférence des agents filtrant les rayons UV B car les rayons UV-B sont les plus énergétiques et ne sont pas arrêtés par l'atmosphère. Les filtres organiques lipophiles et hydrophiles sont utilisés de préférence car ils permettent d'obtenir des compositions transparentes et notamment des gels transparents.

5

Les essais ont montré qu'il existait une corrélation entre la concentration en filtre UV et la photo protection, dans la mesure où la concentration en filtre UV est au moins égale à 0,5 % et de préférence comprise entre 0,5 % et 5 %.

- 10 La concentration en agent anti-inflammatoire non stéroïdien varie de 1 à 10 % avec une concentration préférée comprise entre 2 et 5 %.

La protection porte notamment sur la résistance à la dégradation du Kétoprofène en fonction de la durée de l'irradiation et de la teneur en agent filtrant. Les lots témoin ne
15 comportant pas d'agent filtrant, conservent une teneur résiduelle en Kétoprofène de 75 % après une irradiation d'une heure et de 42 % après une irradiation de trois heures. L'addition de 1 % d'un agent filtrant comme UVINUL ® P25 ramène ces valeurs respectivement à 95 et à 70 %.

- 20 On peut évaluer également la protection contre la photolyse par l'évolution de la teneur en 3-acétyl benzophénone en fonction de la durée d'irradiation. Une solution témoin de Kétoprofène donne naissance après une heure d'irradiation, à 8 % de 3-acétyl benzophénone et après trois heures d'irradiation, à 15 % de 3-acétyl benzophénone alors que la même solution additionnée de 1 % d'UVINUL ® P25 produit
25 respectivement 2 % et 5 % de 3-acétyl benzophénone.

- En outre, on a constaté que l'adjonction d'un filtre UV comme par exemple le produit dénommé UVINUL ® P25 est facile à réaliser, s'incorpore bien dans une préparation topique et contribue à augmenter la solubilité du Kétoprofène. Il en résulte dans le cas
30 de gels une plus grande stabilité et en particulier une moindre tendance à la cristallisation du principe actif.

- Lorsque les compositions topiques selon l'invention sont des gels aqueux, l'agent gélifiant sera de préférence un polymère d'acide acrylique et notamment ceux définis
35 sous le nom de Carbomères. A cet égard, on citera plus particulièrement les qualités

pharmaceutiques de Carbomère comme celles commercialisées sous les marques Carbopol P940, 941, 980 (Goodrich).

5 D'autres agents gélifiants peuvent également être utilisés seuls ou incorporés dans des gels de Carbomères. C'est le cas en particulier des dérivés de la cellulose comme la méthylcellulose, l'éthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose réticulée et les produits similaires, des gommes végétales comme la gomme guar ou la gomme arabique, la gomme xanthane, les carrhagenates, les alginates ou l'acide
10 hyaluronique.

Les compositions selon l'invention peuvent également inclure des agents antioxydants qui renforcent l'effet des filtres UV. On pourra citer à cet égard le butylhydroxy anisole (BHA) ou le terbutylparacresol, l'ascorbate de palmityle ou les tocophérols.

15

La valeur du pH des gels sera choisie de manière à obtenir la viscosité optimale. D'une manière générale le pH des compositions s'échelonne de 5 à 7 et de préférence de 5,5 à 6,5 où les Carbomères présentent une viscosité maximale tout en manifestant la meilleure tolérance cutanée. Le pH du gel est ajusté à ces valeurs par addition d'un
20 composé basique minéral ou organique, comme la soude, l'ammoniaque, la mono-, la di- ou la triéthanolamine.

Les compositions selon l'invention pourront également contenir un ou plusieurs alcools aliphatiques qui contribuent à maintenir en solution le ou les principes actifs, évitent les
25 problèmes de recristallisation et maintiennent la limpidité et la transparence de la préparation. Parmi ceux-ci on utilise de préférence l'éthanol à différentes concentrations, l'isopropanol, le butanol et/ou le terbutanol.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent en outre renfermer un
30 parfum ou un agent odoriférant dont la qualité doit être de ne pas être allergisant. Les essences végétales comme celles de géranium rosat, de lavande, de lavandin, d'Ylang-Ylang ou de citronnelle répondent à ce critère.

Lorsque les compositions topiques selon l'invention se trouvent sous forme de crèmes, les principes actifs seront incorporés dans des bases dermatologiques comme des
35 stéarates de polyéthylèneglycol (Labrafil, Labrasol) ou des graisses émulsionnées

végétales ou animales. Les crèmes contiennent de 10 à 50 % d'eau. On peut également réaliser des compositions pratiquement anhydres.

Compositions pharmaceutiques contenant un agent anti-inflammatoire et un agent protecteur contre les UV.

Exemple 1 Gel

	Kétoprofène	2,50 Kg
	Ethanol	59,00 l soit 46,30 Kg
10	Huile essentielle de lavandin	présence
	Carbomère P940 commercialisé sous la dénomination Synthalin K ^(R)	1,65 Kg
	UVINUL P25 ^(R)	4,00 Kg
	Butylhydroxyanisole (BHA)	0,050 Kg
15	Triethanolamine	qsp pH 5,3
	Eau purifiée qsp	100,00 Kg

Exemple 2 Gel

20	Kétoprofène	2,50 Kg
	Isopropanol	59,00 l soit 46,30 Kg
	Huile essentielle de lavandin	présence
	Carbomère P940	1,75 Kg
	UVINUL P25 ^(R)	4,00 Kg
25	Butylhydroxyanisole (BHA)	0,050 Kg
	Triethanolamine	qsp pH 5,3
	Eau purifiée qsp	100,00 Kg

30

Exemple 3 Gel

	Kétoprofène	2,50 Kg
	Ethanol	40,00 l
	Huile essentielle de lavandin	présence
35	Carbomère P940	1,50 Kg

UVINUL P25 ^(R)	4,00 Kg
Butylhydroxyanisole	0,05 Kg
Triethanolamine	qsp pH 5,3
Eau purifiée qsp	100,00 Kg

5

Exemple 4 Gel

Kétoprofène	2,50 Kg
Isopropanol	40,00 l
10 Huile essentielle de lavandin	présence
Carbomère P940	1,50 Kg
UVINUL P25 ^(R)	4,00 Kg
Butylhydroxyanisole	0,05 Kg
Triethanolamine	qsp pH 5,3
15 Eau purifiée qsp	100,00 Kg

Exemple 5 Gel

Kétoprofène	2,50 Kg
20 Ethanol	50,00 l soit 40,70 Kg
Huile essentielle de lavandin	présence
Carbomère P940	1,60 Kg
UVINUL P25 ^(R)	4,00 Kg
Butylhydroxyanisole	0,05 Kg
25 Triethanolamine	qsp pH 5,3
Eau purifiée qsp	100,00 Kg

Exemple 6 Gel

30 Kétoprofène	2,50 Kg
Ethanol	40,00 l soit 32,50 Kg
Huile essentielle de lavandin	présence
Carbomère P940	1,60 Kg
UVINUL P25 ^(R)	4,00 Kg
35 Butylhydroxyanisole	0,05 Kg

Triethanolamine	qsp pH 5,3
Eau purifiée qsp	100,00 Kg

5 Exemple 7 Gel

Kétoprofène	2,50 Kg
Ethanol	40,00 l soit 32,50 Kg
Huile essentielle de lavandin	présence
Carbomère P940	1,80 Kg
10 UVINUL P25 ^(R)	4,00 Kg
Butylhydroxyanisole	0,05 Kg
Triethanolamine	qsp pH 6,0
Eau purifiée qsp	100,00 Kg

15

Exemple 8 Gel

Kétoprofène	2,50 Kg
Ethanol	40,00 l soit 32,50 Kg
Huile essentielle de lavandin	présence
20 Carbomère P940	1,50 Kg
UVINUL P25 ^(R)	2,00 Kg
Butylhydroxyanisole	0,05 Kg
Triethanolamine	qsp pH 5,3
Eau purifiée qsp	100,00 Kg

25

Exemple 9 Gel

Kétoprofène	2,50 Kg
Ethanol	40,00 l soit 32,50 Kg
30 Huile essentielle de lavandin	présence
Carbomère P940	1,50 Kg
UVINUL P25 ^(R)	4,00 Kg
Butylhydroxyanisole	0,05 Kg
Triethanolamine	qsp pH 5,3
35 Eau purifiée qsp	100,00 Kg

Exemple 10 Gel de Tenoxicam

Composition pour 100g

	Tenoxicam	2,5 g
	Carbomère 940	2 g
5	Ethanol à 96°	40 ml
	Huile essentielle de lavandin	0,1 g
	Butylhydroxyanisole	0,05 g
	p-Methoxycinnamate d'octyle*	3 g
	Transcutol P (Ph.Eur.3 ^{ème} ed.)	15 g
10	Cremophor RH40 (USPNF)	10 g
	Trométamol q.s.	
	Eau distillée q.s.	100 g
	*Eusolex 2292 Merck AG	

15

Exemple 11 Gel de Diclofenac

Composition pour 100g

	Diclofenac	2,5 g
	Carbomère 940	1,8 g
20	Ethanol à 96°	40 ml
	Huile essentielle de lavandin	0,1 g
	Butylhydroxyanisole	0,05 g
	Sulisobenzone*	4 g
	Triethanolamine q.s. to pH6	
25	Eau distillée q.s.p.	100 g
	*UVINUL MS40 (BASF AG) ou	
	Uvasorb S5 3V (SIGMA)	

30 Exemple 12

a) - Etude de la photoprotection assurée aux solutions de Kétoprofène par un agent protecteur anti UV-B.

La solution de principe actif sans carbomère mais contenant un agent photoprotecteur ou sans agent photoprotecteur (solution témoin) a été soumise à une irradiation par une lampe émettrice de rayons UV-B à 312 nm.

Deux agents photoprotecteurs ont été testés :

5

⇒ UVINUL P25 – ester polyethoxyéthylique de l'acide 4-bis (polyethoxy) aminobenzoïque

⇒ EUSOLEX 232 – acide 2-phénylbenzimidazole 5-sulfonique.

10 On procède ensuite à une chromatographie en couche mince pour détecter la présence de produits de dégradation en fonction du temps et en fonction de la qualité.

On a procédé ensuite à un essai sur un gel contenant du Kétoprofène, et ayant la même couleur et la même viscosité qu'un produit du commerce.

15

Les résultats obtenus ont été les suivants :

	Solution de référence	Solution + UVINUL P25 5 %	Solution + UVINUL P25 10 %	Solution + EUSOLEX 232
Qualité après 15 minutes d'irradiation	Trouble	Limpide		
Réduction de la dégradation	0	++	+++	+

b - Etude de la stabilité des gels contenant de l'UVINUL P25

20 Six formulations de gel ont été préparées, 3 gels contiennent un agent photoprotecteur, et trois contiennent un agent photoprotecteur associé à un agent antioxydant (BHA). Les gels sont conservés à 30° C à 60 % d'humidité relative ou à 40° C à 75 % d'humidité relative.

On teste la couleur du gel avant et après conservation. On détermine la pureté du

25 Kétoprofène après conservation compte tenu des valeurs initiales.

Les résultats suivants ont été obtenus :

Etude de la stabilité à court terme du gel au Kétoprofène + UVINUL P

30 Test pour 6 formulations (3 lots avec un agent anti-UV avec ou sans BHA)

CONDITIONS : 30° C 60 % R.H. – 40° 75 % R.H.

TEST	Initial	1 mois	2 mois	3 mois
Couleur du gel Tous les lots/Condition	J 6	J 4	J 3	J 3
Essai Tous les lots/Condition	Environ 2,5 g /100 g	Environ 2,5 g/100 g	Environ 2,5 g/100 g	Environ 2,5 g/100 g
Pureté Tous les lots/Condition	Environ 100 %	Environ 100 %	Environ 100 %	Environ 100 %
Photo Efficacité Tous les lots/Condition	Inefficace	Comme initialement	Comme initialement	Comme initialement

J = mesure selon Eur. Ph. III (1997)

NOTE

- 5
- La couleur du gel devient foncée d'une manière homogène sur tous les lots (négatifs),
 - L'essai et la pureté du gel de Kétoprofène sont stables (positifs)

c - Etude de la photolyse du Kétoprofène en l'absence ou en présence d'agent filtrant pour les UV.

10

Un test d'irradiation a été effectué avec un gel de Kétoprofène soumis à une irradiation lumineuse de 175 KLux/h et de 75 W/h/M² (lampe au Xenon décrite dans les lignes de conduite (guidelines) de ICH comme susceptible de simuler la lumière du jour) qui représente une dose apte à simuler une exposition moyenne d'une journée en Europe.

15

On détermine l'évolution de la formation de produits de photolyse en fonction du temps. On a détecté l'apparition de quatre produits résultant de la photolyse.

20

L'addition de différents agents protecteurs permet de déterminer l'augmentation de la concentration de produits de photolyse en fonction de la concentration en agent photoprotecteur. Il apparaît clairement que par rapport aux gels témoin à base de Kétoprofène on peut supprimer dans une large proportion l'apparition de produits de photolyse qui sont irritants ou allergisants.

25

Les planches 1 à 5 mettent en évidence l'influence de l'agent photoprotecteur sur la dégradation de l'agent anti-inflammatoire.

Les compositions selon l'invention trouvent un emploi thérapeutique dans le traitement local des inflammations et/ou des douleurs articulaires.

REVENDICATIONS

1. Nouvelles compositions pharmaceutiques destinées à l'application sur la peau et les muqueuses, renfermant à titre de principe actif au moins un agent anti-inflammatoire du type non stéroïdien associé à un composé filtrant les rayons UltraViolet dans un excipient ou un véhicule inerte, non toxique, pharmaceutiquement acceptable, ledit composé filtrant les rayons UV et ledit excipient ou véhicule étant choisis de manière à ne pas affecter d'une manière négative les caractéristiques pharmacocinétiques du principe actif dans la préparation.
2. Composition selon la revendication 1, dans laquelle le composé filtrant les rayons UltraViolet est un filtre pour au moins les rayons UV-B.
3. Composition selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans laquelle comme filtre anti-UV on utilise un composé aromatique soluble dans l'huile.
4. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 3, dans laquelle le filtre anti-UV soluble dans l'huile est choisi parmi les esters de l'acide cinnamique, les dérivés du benzylidène-Camphre, et les dérivés du dibenzoylméthane.
5. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 3, dans laquelle le filtre anti-UV soluble dans l'eau est choisi parmi les dérivés de la benzophénone et les dérivés de l'acide p.aminobenzoïque.
6. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 5, dans laquelle la concentration en filtre UV est au moins égale à 0,5 %.
7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6, dans laquelle la concentration en filtre UV est comprise entre 0,5 et 10 % et de préférence de 1 à 5 %.
8. Compositions pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 7, dans laquelle la concentration en agent anti-inflammatoire non stéroïdien varie de 1 à 10 %, et de préférence entre 2 et 5 %.

9. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 8, dans laquelle l'agent anti-inflammatoire est choisi parmi les dérivés de l'acide phénylacétique, de l'acide phénylpropionique et les dérivés d'oxicam.

5 10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, dans laquelle l'agent anti-inflammatoire est le Kétoprofène ou un de ses sels avec une base minérale ou organique.

10 11. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 10, dans laquelle le véhicule ou l'excipient est un de ceux qui conviennent pour la réalisation d'un gel ou d'une crème.

12. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 11, dans laquelle l'excipient est un agent gélifiant.

15

13. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 12, dans laquelle l'agent gélifiant est une dispersion de Carbomère ajustée à un pH s'échelonnant de 5 à 7 par addition d'un composé basique minéral ou organique.

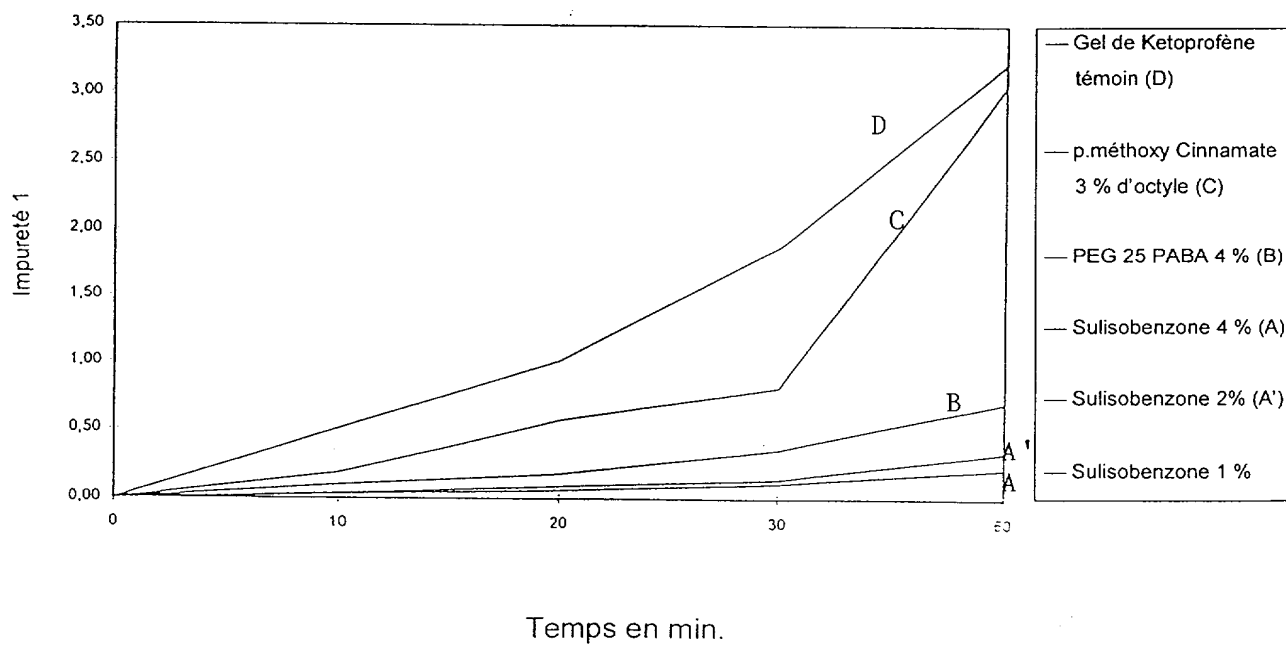
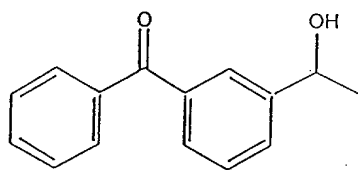
20 14. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 13, qui renferme en outre un agent antioxydant et notamment le butylhydroxyanisole, le terbutylparacresol, l'ascorbate de palmityle ou les tocophérols.

25 15. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 14, qui renferme en outre un ou plusieurs alcools aliphatiques et notamment l'éthanol.

16. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 15, qui renferme en outre un parfum ou un agent odoriférant.

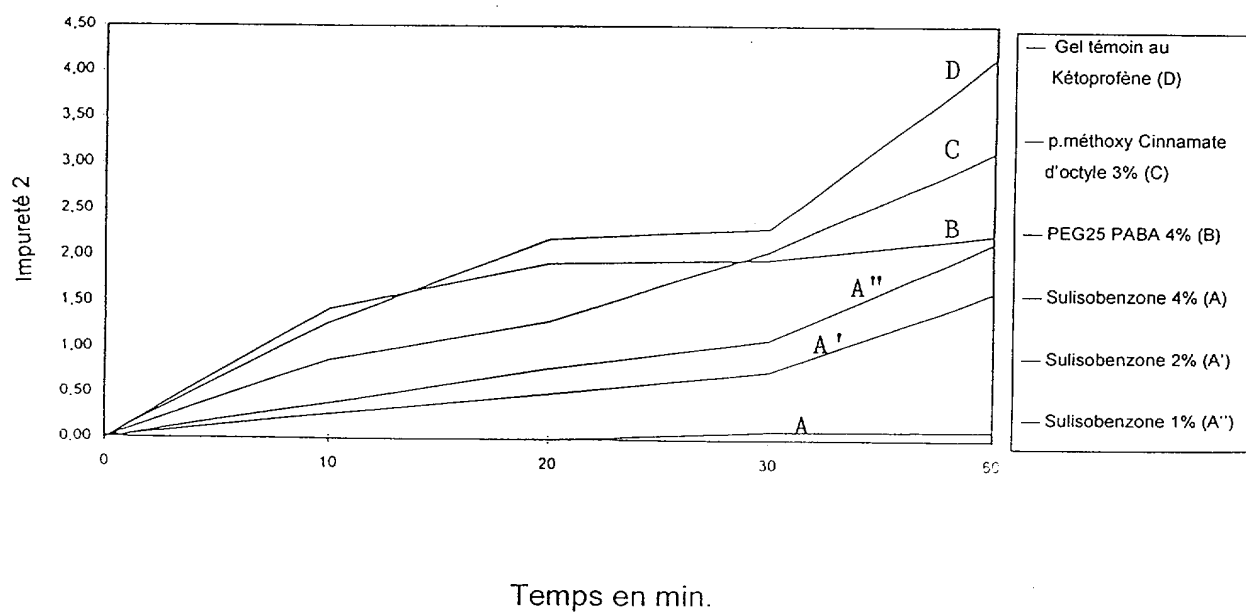
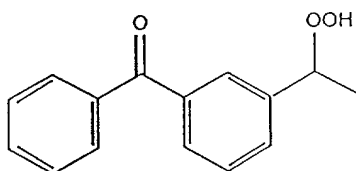
1/5

Gel de KETOPROFENE UV : Impureté 1

Figure 1

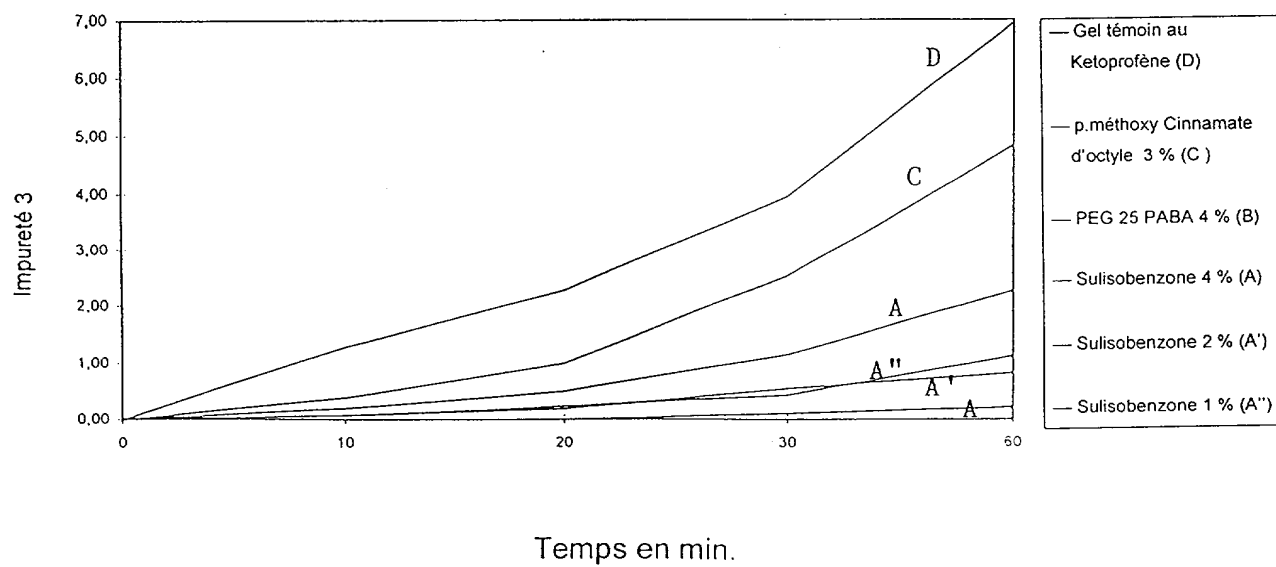
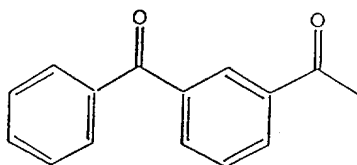
2/5

KETOPROFENE GEL UV : Impureté 2

Figure 2

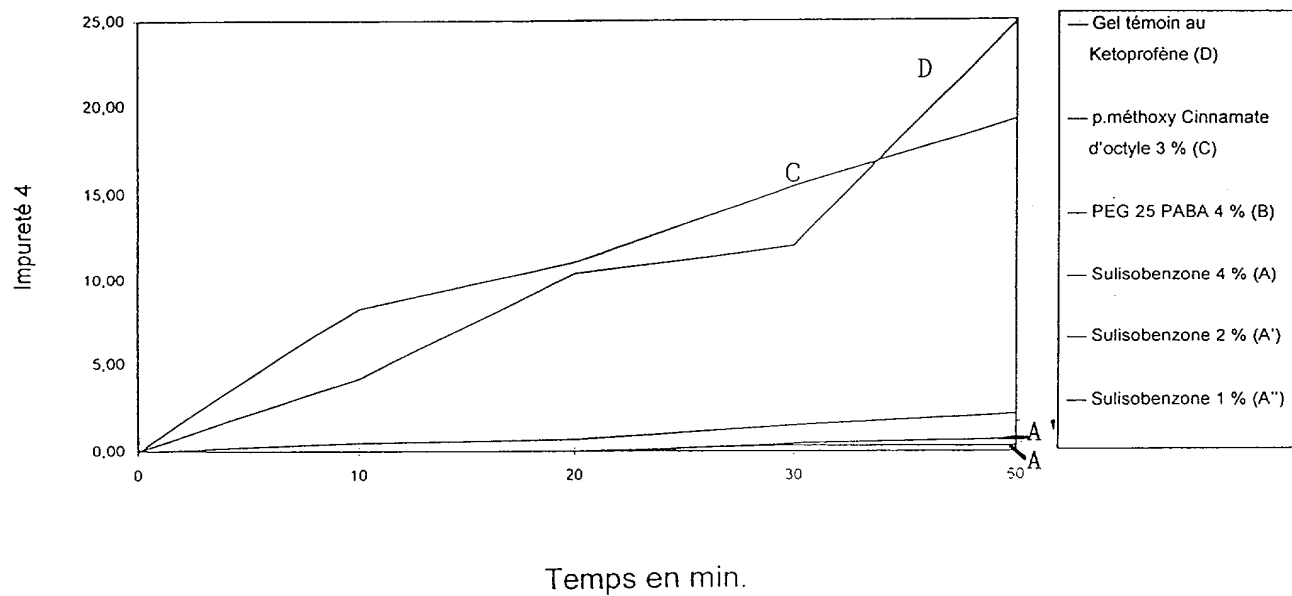
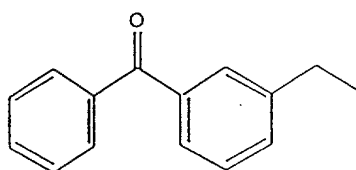
3/5

KETOPROFENE GEL UV : Impureté 3

Figure 3

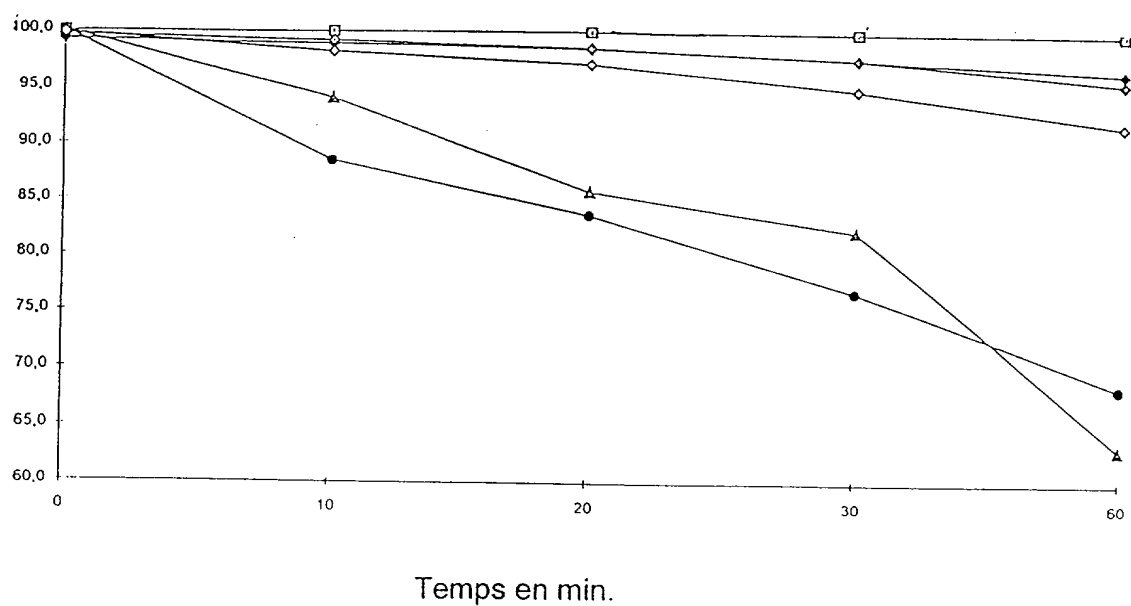
4/5

KETOPROFENE GEL UV : Impureté 4

Figure 4

5/5

ESSAI DE PHOTODEGRADATION DU GEL DE KETOPROFENE AUX UV

Figure 5

● Produit de référence □ Cinnamate 3% ▲ PEG 25 PABA 4% ◆ Sulisobenzone 4% ◆ Sulisobenzone 2% ◆ Sulisobenzone 1%
(UVINUL P25)



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2804024

N° d'enregistrement
national

FA 582353
FR 0000748

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 198539 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1985-239345 XP002148566 & JP 60 155111 A (HISAMITSU PHARM CO LTD), 15 août 1985 (1985-08-15) * abrégé *</p> <p>---</p>	1-9,11, 14	<p>A61K9/06 A61K31/192 A61K31/437 A61P29/00</p>
X	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1996, no. 04, 30 avril 1996 (1996-04-30) & JP 07 324027 A (KANEBO LTD), 12 décembre 1995 (1995-12-12) * abrégé *</p> <p>---</p>	1,2,5,9, 11,14	
X	<p>WO 92 05769 A (MILES INC.,U.S.A.) 16 avril 1992 (1992-04-16) * revendications 1,6,21-28,33,48-54 * * page 14, ligne 10 - ligne 16 * * page 15, ligne 1 - ligne 15 * * page 28, ligne 4 - ligne 21 *</p> <p>---</p>	1-11,15	<p>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)</p>
X	<p>WO 92 05768 A (ANALGESIC ASSOCIATES,U.S.A.) 16 avril 1992 (1992-04-16) * revendications 1,6,21-28,33,48-54 * * page 16, ligne 15 - ligne 21 * * page 17, ligne 6 - ligne 10 * * page 29, ligne 33 - page 30, ligne 16 *</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	1-9,11, 15	A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
28 septembre 2000		Scarponi, U	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>& : membre de la même famille, document correspondant</p>			

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A,D	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199736 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1997-389349 XP002148567 & JP 09 169658 A (POLA CHEM IND INC), 30 juin 1997 (1997-06-30) * abrégé *</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-16	<p>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)</p>
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
28 septembre 2000		Scarponi, U	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>.....</p> <p>& : membre de la même famille, document correspondant</p>	